

09/914066

PCT/JP00/00862

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

16.02.00

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1999年 2月23日

REC'D 07 APR 2000

WIPO PCT

出 願 番 号
Application Number:

平成11年特許願第045208号

出 願 人
Applicant (s):

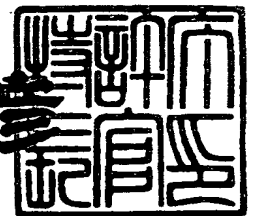
中外製薬株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 3月24日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特2000-3019047

【書類名】 特許願
 【整理番号】 P11-2457
 【提出日】 平成11年 2月23日
 【あて先】 特許庁長官殿
 【国際特許分類】 A61K 9/00
 【発明の名称】 B O - 6 5 3 製剤
 【請求項の数】 15
 【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 4 1 番 8 号 中外製薬株式会社
 内

【氏名】 香月 久和

【特許出願人】

【識別番号】 000003311

【氏名又は名称】 中外製薬株式会社

【代表者】 永山 治

【連絡先】 中外製薬株式会社 知的財産部

【電話番号】 03(3273)1139

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 046961

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【物件名】 図面 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 B O - 6 5 3 製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 B O - 6 5 3 を含有するシームソフトカプセル製剤。

【請求項 2】 B O - 6 5 3 を油脂に溶解した配合液が充填されたシームソフトカプセル製剤。

【請求項 3】 油脂が植物油である請求項 2 記載の製剤。

【請求項 4】 植物油が不飽和脂肪酸を主構成脂肪酸とする植物油である請求項 3 記載の製剤。

【請求項 5】 植物油が大豆油である請求項 3 または 4 記載の製剤。

【請求項 6】 ソフトカプセルが、該ソフトカプセルの皮膜成分としてゼラチンおよび濃グリセリンを含有するソフトカプセルである、請求項 1 ～ 5 記載の製剤。

【請求項 7】 ソフトカプセルが、該ソフトカプセルの皮膜成分としてソルビトールを含有するソフトカプセルである、請求項 1 ～ 5 記載の製剤。

【請求項 8】 ソフトカプセルが、該ソフトカプセルの皮膜成分としてさらにソルビトールを含有するソフトカプセルである、請求項 6 記載の製剤。

【請求項 9】 ソフトカプセルが、該ソフトカプセルの皮膜成分として濃グリセリンをゼラチン 1 0 0 重量に対し 1 5 ～ 5 0 重量の割合で含有するソフトカプセルである、請求項 8 記載の製剤。

【請求項 1 0】 濃グリセリンをゼラチン 1 0 0 重量に対し 2 0 ～ 4 5 重量の割合で含有するソフトカプセルである、請求項 9 記載の製剤。

【請求項 1 1】 ソフトカプセルが、該ソフトカプセルの皮膜成分としてソルビトールをゼラチン 1 0 0 重量に対し 5 ～ 1 5 重量の割合で配合したソフトカプセルである、請求項 8 ～ 1 0 記載の製剤。

【請求項 1 2】 ソルビトールをゼラチン 1 0 0 重量に対し 7 ～ 1 0 重量の割合で配合したソフトカプセルである、請求項 1 1 記載の製剤。

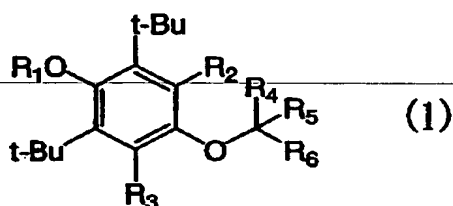
【請求項 1 3】 ソフトカプセルが、該ソフトカプセルの皮膜成形時の膜厚が $2.8 \sim 4.0 \times 10^{-3}$ インチのソフトカプセルである、請求項 1 ～ 1 2 記載の製

剤。

【請求項 14】 皮膜成形時の膜厚が $30 \sim 35 \times 10^{-3}$ インチである、請求項 13 記載の製剤。

【請求項 15】 一般式 (1)

【化 1】



(式中、 R_1 は、水素原子またはアシル基を示し； R_3 は、水素原子または低級アルキル基を示し； R_5 および R_6 は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、またはアリール基を示し； R_2 と R_4 は一緒になってジヒドロベンゾフラン環を形成する。)で示される化合物またはプロブコールを油脂に溶解した配合液が充填されたシームソフトカプセル製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は安定性および吸収性に優れた BO-653 製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

BO-653 (4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジ- n -ペンチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン) は、動脈硬化症などの治療への有用性が期待される抗酸化剤であり (WO94/08930 号公報)、粘性の高い油状物質である。一般に、かかる物質を原薬として製剤化する場合、製剤の安定性や吸収性等が重要な課題として要求される。

【0003】

例えば、天然の抗酸化剤として知られるビタミン E 等の化合物の安定化方法と

しては、他の抗酸化剤を添加した、或いは二重結合を有する不飽和高級脂肪酸等の油脂に溶解させた配合液をソフトカプセルに充填し、酸化を防止する手段が報告されている（特開平 7-258082 号公報、特開平 8-175967 号公報）。

【0004】

一方、高脂溶性であって、かつ難水溶性である薬物の吸収性を改善する手段としては、非イオン性界面活性剤等の溶解補助剤を添加して水中への溶解性を高める方法や（特開平 7-242535 号公報）、中鎖脂肪酸トリグリセリドあるいは高級不飽和脂肪酸等の油脂に溶解させた溶液とする方法（特開平 8-92088 号公報、特開平 7-258082 号公報）等が報告されている。しかしながら、抗酸化剤といっても特性は必ずしも同じではなく、安定性と同時に吸収性にも優れた BO-653 製剤が望まれていた。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記の従来技術の問題点を解決するためになされたもので、その目的は、安定性および吸収性に優れた BO-653 製剤を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】

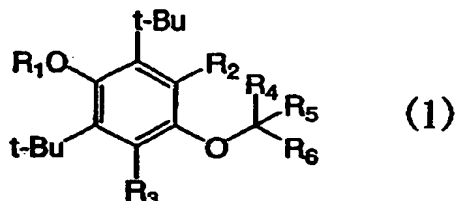
本発明者らは、上述の問題点を解決するため鋭意検討を重ねた結果、BO-653 を油脂に溶解した配合液をシームソフトカプセル化することにより、他の抗酸化剤を添加することなく BO-653 の安定性を維持できることのみならず、吸収性にも優れた効果があることを見出し、かかる知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【0007】

すなわち、本発明は、BO-653 を含有するシームソフトカプセル製剤を提供する。また、BO-653 を油脂に溶解した配合液が充填されたシームソフトカプセル製剤を提供する。さらに、本発明は、一般式（1）

【0008】

【化2】



【0009】

(式中、 R_1 は、水素原子またはアシル基を示し； R_3 は、水素原子または低級アルキル基を示し； R_5 および R_6 は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、またはアリール基を示し； R_2 と R_4 は一緒になってジヒドロベンゾフラン環を形成する。)で示される化合物またはプロブコールを油脂に溶解した配合液が充填されたシームソフトカプセル製剤を提供する。

【0010】

【発明の実施の態様】

本発明において、BO-653とは、4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジ-*n*-ペンチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフランをいう。本発明に用いられる主薬としてはBO-653が特に好ましいが、その他に、上記一般式(1)で示されるジヒドロベンゾフラン構造を有する公知の化合物（これらは、WO94/08930号公報に記載の化合物である。）およびプロブコール等の2, 6-ジターシャリーブチルフェノール系化合物であってもよい。

【0011】

なお、一般式(1)の化合物の定義において、アシル基としては、アセチル基、ホルミル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。

【0012】

低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基をいい、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチ

ル基、s-ブチル基、t-ブチル基などが挙げられる。

【0013】

また、 R_5 、 R_6 のアルキル基とは、炭素数1～20の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基をいい、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などが挙げられる。

【0014】

アルケニル基とは炭素数2～20の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基をいい、例えば、ビニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ゲラニル基、ファルネシル基などが挙げられる。

【0015】

アルキニル基とは、炭素数2～20の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基をいい、例えば、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基などが挙げられる。

【0016】

アリール基とは、芳香族炭化水素から水素原子1個を除いた1価の置換基を意味し、例えば、フェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基などである。また、アリール基の環状の炭素原子は、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基などの1種以上の基によって置換されていてもよい。

【0017】

置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、アルコキシ基、アリールオキシ基などが挙げられる。

【0018】

本発明に用いる油脂としては、植物油、中鎖脂肪酸トリグリセリド（以下、MCTという。）、トリカプリリン、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、レシチン等が挙げられるが、植物油が好ましい。

【0019】

ここで、植物油としては、大豆油、紅花油、サンフラワー油、コーン油、綿実

油、ゴマ油、菜種油、落花生油、オリーブ油等のような、不飽和脂肪酸を主構成脂肪酸とする植物油が好ましく、特に大豆油が好ましい。ここでいう不飽和脂肪酸とは、脂肪酸分子中に二重結合を1つ以上有する脂肪酸をいい、例えば、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等が挙げられる。また、主構成脂肪酸とは、全構成脂肪酸の50%以上を占める脂肪酸であることを意味する。

【0020】

なお、油脂の配合量は、製剤化が可能な限り特に制限はないが、10～98重量%の割合で配合液中に含まれることが望ましい。

【0021】

本発明におけるソフトカプセルとは、ゼラチンを主成分とする皮膜に、薬物を油脂に溶解した配合液を封入したものをいう。また、シームソフトカプセルとは、その製造方法がロータリー法により製造されるソフトカプセルのことをいう。ロータリー法は、ゼラチンシート（ゼラチン、可塑剤、精製水等からなる配合液をシート状にゲル化させたもの）の打ち抜きによりソフトカプセルを製する方法であり、打ち抜き法（*stamping method*）ともいう。

本ソフトカプセルはゼラチンシートの接着の際に生じる継ぎ目（*seam*）を有している。

【0022】

本発明におけるシームソフトカプセルの皮膜成分は、各種ゼラチンと可塑剤等からなり、これらを配合したものである。各種ゼラチンには、例えば、牛、豚などの動物由来のゼラチン等を用いることができる。ここでいう各種ゼラチンとは、アルカリ処理ゼラチン、酸処理ゼラチン、化学修飾ゼラチン等が含まれ、各種ゼラチン単独あるいは混合物として用いることができる。

【0023】

アルカリ処理ゼラチンはゼラチンの原料であるコラーゲン、オセイン等を石灰液等のアルカリ性物質にて加水分解し抽出したゼラチンであり、酸処理ゼラチンはコラーゲンを希塩酸、希硫酸等の酸性物質にて加水分解したゼラチンである。化学修飾ゼラチンとしてはゼラチンのアミノ基とコハク酸、フタル酸、酢酸等の物質を反応させて製造したものが一般的であるが、これに限定されない。また、

化学修飾ゼラチンに用いるゼラチンはアルカリ処理ゼラチンでも酸処理ゼラチンであつてもよい。

【0024】

可塑剤としては濃グリセリン、ソルビトール、マルトース、グルコース、マルチトース、蔗糖、キシリトール、マンニトール、エリスリトール、ポリエチレングリコール類（分子量400～6000）等が挙げられる。

【0025】

本発明におけるシームソフトカプセルは、皮膜成分としてゼラチンおよび濃グリセリンを含有することが好ましい。

【0026】

可塑剤として濃グリセリンを用いる場合のゼラチンとの配合の割合は、ゼラチン100重量に対し濃グリセリン15～50重量であることが好ましく、とりわけ、濃グリセリンが20～45重量であることが好ましい。

【0027】

また、本発明におけるシームソフトカプセルの皮膜成分として、ソルビトール、マルトース、グルコース、マルチトース、蔗糖、キシリトール、マンニトール、エリスリトール等の可塑剤を含有していてもよい。本発明においてこれらは皮膜の劣化（軟化、べたつき、崩壊遅延等）を抑制するために添加されるが、なかでもソルビトールが好ましい。その配合の割合は、ソルビトールをゼラチン100重量に対し5～15重量であることが好ましく、とりわけ7～10重量であることが好ましい。

【0028】

シームソフトカプセル皮膜は、皮膜成形時の膜厚が $28 \sim 40 \times 10^{-3}$ インチであることが好ましく、 $30 \sim 35 \times 10^{-3}$ インチであることが特に好ましい。皮膜成形時の膜厚とは、シームソフトカプセル製造時のゼラチンシートの膜厚のことをいう。以下「膜厚」とは皮膜成形時の膜厚のことをいう。

【0029】

本発明の製剤としては、BO-653を不飽和脂肪酸を主構成脂肪酸とする油脂（例えば、かかる成分を主構成脂肪酸とする植物油等が挙げられ、大豆油が好

ましい。)に溶解した配合液が充填されたシームソフトカプセル製剤であって、かつ、該ソフトカプセルが皮膜成分としてゼラチン、濃グリセリンおよびソルビトールを含有する製剤が好ましい。

【0030】

本発明の製剤に用いる主薬は、公知の方法により製造することができる。すなわち、BO-653は、例えば、WO94/08930号公報に記載の方法により製造することができる。また、一般式(1)で示される化合物を主薬として用いる場合にも、同公報に記載の方法によりそれら化合物を製造することができる。また、プロブコールも公知の方法により製造することができる。

【0031】

主薬と配合する油脂、シームソフトカプセルの皮膜成分であるゼラチンおよび前述の可塑剤は、いずれも商業的に入手することができる。

【0032】

本発明の製剤は公知の方法により製造することができる。すなわち、本製剤は充填液の調製工程、カプセル皮膜の調製工程、シームソフトカプセルの形成工程、乾燥工程を経て製造される。

【0033】

充填液の調製工程は、薬物と油脂を配合する工程である。カプセル皮膜の調製工程はゼラチンおよび可塑剤等を配合する工程である。

【0034】

シームソフトカプセルの形成工程はロータリー法により行う。ロータリー法では、(1)2本の向かい合って回転する形成ローラー間を連続したゼラチンシートが通過し、ローラーによってゼラチンシートからカプセル成形体が押し抜かれ；(2)同時に充填物は両方の押抜片の間に注入され、かつ押抜片の端部は熱作用により相互に溶接され、シームソフトカプセルが形成される。

【0035】

乾燥工程はカプセルを相対空気湿度約5~10%の調節された空气中で約25℃で乾燥する工程である。

【0036】

【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明は何らこれに限定されるものではない。また、本発明の有用性を示す試験結果も示す。

【0037】

実施例1 BO-653のシームソフトカプセル製剤の製造例1

上述の製法により、以下の処方 of シームソフトカプセル製剤①～④を製造した

【0038】

製剤①

カプセル充填液：BO-653を大豆油に10重量%の割合で配合した溶液。

カプセル皮膜：アルカリ処理ゼラチン100重量に対し、濃グリセリン30重量の割合で配合したもの。

【0039】

製剤②

カプセル充填液：BO-653をMCTに10重量%の割合で配合した溶液。

カプセル皮膜：アルカリ処理ゼラチン100重量に対し、濃グリセリン30重量の割合で配合したもの。

【0040】

製剤③

カプセル充填液：BO-653を大豆油に50重量%の割合で配合した溶液。

カプセル皮膜：表1に皮膜処方を示す。

【0041】

【表1】

表1 皮膜処方

カプセル No.	膜厚 × 10 ⁻³ インチ	濃グリセリン含量 (ゼラチン 100 に対する割合)
1	26	30.0
2	30	30.0
3	34	30.0
4	26	44.2
5	30	44.2
6	34	44.2
7	26	56.4
8	30	56.4
9	34	56.4

剤形：5 オパール型

ゼラチン：アルカリ処理ゼラチン

充填液量：250mg/capsule

【0042】

製剤④

カプセル充填液：BO-653を大豆油に4、40、80重量%の割合で配合した溶液。

カプセル皮膜：表2に皮膜処方を示す。

【0043】

【表2】

表2 皮膜処方

濃グリセリン含量	20(ゼラチン 100 に対する割合)
ソルビトール含量	7 (ゼラチン 100 に対する割合)
膜厚	30×10^{-8} インチ

ゼラチン：アルカリ処理ゼラチン

【0044】

試験例1 各種の油脂中でのBO-653の安定性

BO-653の分解に及ぼす酸素の影響および各種油脂中における安定性の試験を行った。BO-653を各種油脂（大豆油、オリーブ油、MCT、トリカブリン、リノール酸）に50重量%の割合で溶解させた溶液70mgを5ccガラス瓶に入れたサンプルとBO-653 35mgを5ccガラス瓶に入れたサンプルを調製した。各サンプル瓶のヘッドスペースをアルゴン置換後密栓した場合とアルゴン置換しないで密栓した場合で、80℃、17時間の加速試験を行い、BO-653の含量をHPLC法（分析条件は表3に示す。）により測定し、残存率を求めた。

【0045】

【表3】

表3 HPLC分析条件

カラム	DEVELOSILODS-HG-5, 250mm×4.6mm I.D. (野村化学(株)社製)
移動相	アセトニトリル・2-プロパノール・水 (800:120:80)
流速	1mL/min
カラム温度	室温
検出波長	300nm

【0046】

試験結果を図1に示す。

【0047】

アルゴン置換時（酸素非存在下）ではBO-653単独を含めいずれの基剤中においても残存率の低下が殆ど認められず、BO-653をいずれの油脂に溶解しても安定であることが明らかとなった。非アルゴン置換時（酸素存在下）ではBO-653の安定性が油脂間で異なり、大豆油を使用した場合にBO-653単独の場合に比べ高い安定性を示した。

【0048】

試験例2 各種処方でのBO-653の吸収性

投与溶媒が異なる表4に示す処方によるBO-653の吸収性を比較するための試験を行った。

【0049】

【表4】

表4 処方

当該処方1	BO-653を大豆油に25mg/mLとなるように溶解した溶液
当該処方2	BO-653をMCTに25mg/mLとなるように溶解した溶液
対照処方1	BO-653を3%アラビアゴム水溶液に25mg/mLとなるように懸濁した溶液

【0050】

8週齢（270-300g）のSD系雄性ラットを一群の個体数を4として用い、BO-653投与量として50mg/kgとなるように各種投与溶媒にBO-653を溶解させた溶液を胃ゾンデを用い絶食下で経口投与した。一定時間経過後に尾静脈より採血し、血漿を分離後、血漿中BO-653濃度をHPLC法（分析条件は表5に示す。）により測定した。

【0051】

【表5】

表5 HPLC分析条件

カラム	TSK-gel ODS-80Ts, 2.0×150mm, 東ソー(株)社製
移動相	メタノール・水(95:5)
流速	200 μ L/min
カラム温度	室温
検出波長	300nm

【0052】

試験結果を表6および図2に示す。

【0053】

【表6】

表6 薬物動態パラメータ(mean \pm SD, n=4)

処方	C _{max} μ g/mL	AUC _{0-48h} μ g \cdot h/mL
当該処方1	6.1 \pm 3.5	44.6 \pm 15.7
当該処方2	2.1 \pm 0.5	10.6 \pm 4.3
対照処方1	2.2 \pm 0.3	23.2 \pm 7.3

【0054】

表6に示すC_{max}は最高血中濃度を表し、AUC_{0-48h}は投与後0～48時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積を表す。図2中、「soybean oil」は当該処方1を、「MCT」は当該処方2を、「3% gum arabia」は対照処方1を、それぞれ表わす。当該処方1である大豆油を用いた場合に最も高い血中濃度推移を示し、AUCは当該処方2に比べ約4倍、対照処方1に比べ約2倍の高値を示した。

【0055】

試験例3 BO-653のシームソフトカプセル製剤の安定性1

実施例1により得られたBO-653ソフトカプセル製剤①および②の安定性

の試験を以下の条件により行った。

【0056】

当該条件 1

製剤①を酸素 100% 雰囲気下で 40℃、1ヶ月放置した後の BO-653 の残存率を HPLC 法 (表 3) により求めた。

【0057】

当該条件 2

製剤①を酸素 100% 雰囲気下で 50℃、2週間放置した後の BO-653 の残存率を HPLC 法 (表 3) により求めた。

【0058】

当該条件 3

製剤②を酸素 100% 雰囲気下で 50℃、3週間放置した後の BO-653 の残存率を HPLC 法 (表 3) により求めた。

【0059】

また、対照条件 1 として、BO-653 を大豆油に 10 重量% の割合で溶解させた溶液をソフトカプセルに充填しない状態で、酸素 100% 雰囲気下で 40℃、1ヵ月放置後の BO-653 の残存率を HPLC 法 (表 3) により求めた。
試験結果を表 7 に示す。

【0060】

【表 7】

表 7 各種加速試験後の

BO-653 残存率 (%)

当該条件 1	100.7
対照条件 1	<0.2
当該条件 2	99.6
当該条件 3	92.8

【0061】

当該条件 1 と対照条件 1 の比較から、BO-653 はソフトカプセルに充填す

ることで極めて高い安定性を示すことが明らかである。また、当該条件2と当該条件3の比較から、ソフトカプセル中におけるBO-653の安定性は配合する油脂の影響を受け、大豆油に溶解した場合に特に好ましい安定を示す。

【0062】

試験例4 BO-653のシームソフトカプセル製剤の安定性2

実施例1で得られた製剤③中のBO-653の安定性を、50℃、酸素100%雰囲気下で1ヵ月保存後のBO-653の残存率をHPLC法(表3)により求め評価した。表8に試験結果を示す。

【0063】

【表8】

表8 50℃(酸素100%雰囲気下), 1ヵ月放置後の

BO-653 残存率 (%)

膜厚 グリセリン 含量	26×10 ⁻³ インチ	30×10 ⁻³ インチ	34×10 ⁻³ インチ
30.0	99.4	99.9	99.7
44.2	98.8	100.0	100.8
56.4	注1)	97.0	98.8

注1: 皮膜溶解のため評価不能

【0064】

膜厚が30~34×10⁻³インチ、かつ濃グリセリン含量がゼラチン100に対し30.0~44.2の割合で配合された皮膜処方をもつソフトカプセルにおいてBO-653は特に好ましい安定性を示す。防酸素性に優れ、かつ良好な崩壊性を示す膜厚としては30~34×10⁻³インチが特に好ましい。また、防酸素性向上のためにはゼラチン100に対し30の割合が濃グリセリンの配合量として好ましい。このシームソフトカプセル製剤③は、安定性に優れ、かつ良好な崩壊性を示す製剤と考えられる。

【0065】

試験例 5 BO-653 のシームソフトカプセル製剤の安定性 3

実施例 1 により得られた製剤④中の BO-653 の安定性を、表 9 に示す種々の条件下で保存後の BO-653 の残存率を HPLC 法（表 3）により求め評価した。試験結果を表 9 に示す。

【0066】

【表 9】

表 9 各種加速試験後の BO-653 残存率 (%)

加速条件	充填液中 BO-653 含量		
	4 重量 %	40 重量 %	80 重量 %
40℃, RH75%-1M	99.0	100.1	99.8
50℃, 酸素 100% 雰囲気下-1M	100.0	100.7	101.0
白色光 120 万 lux・hrs 照射	100.0	100.0	99.5
白色光 120 万 lux・hrs 照射後 紫外光 400W・ hrs/m ²	98.0	99.7	99.8

【0067】

いずれの保存条件および BO-653 含量においてもこれら製剤は優れた安定性を示す。また、皮膜の軟化やべたつきも認められなかった。これらの結果から、皮膜成分としてソルビトールが添加され、かつ上記製剤③よりもグリセリン含量の低い製剤④は、安定性に優れているのみならず、皮膜の軟化・べたつき・崩壊遅延を抑制するという点で、より好ましいシームソフトカプセル製剤であるといえることができる。

【0068】

【発明の効果】

本発明により、安定性に優れ、かつ消化管からの吸収性にも優れた BO-653 製剤が提供される。

【0069】

【図面の簡単な説明】

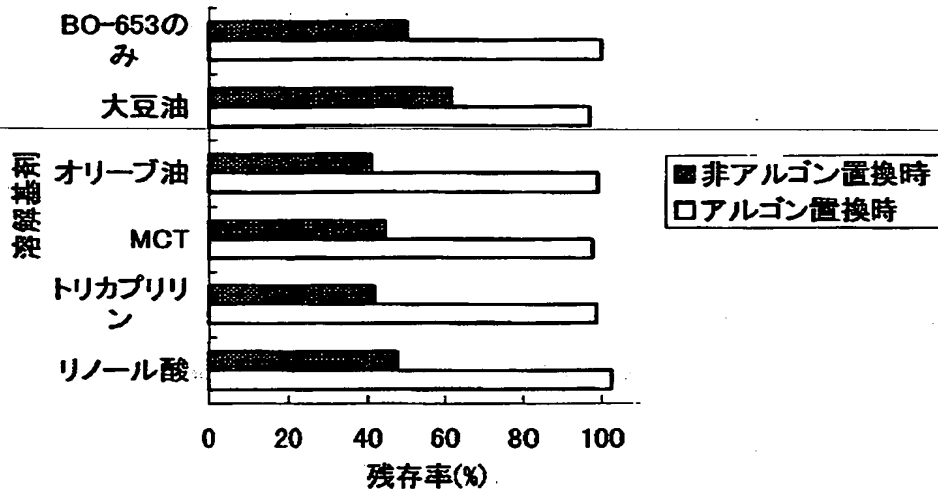
【図1】BO-653の分解に及ぼす酸素の影響および各種油脂中における安定性を比較した結果である。

【図2】各種投与溶媒使用時の血漿中BO-653濃度推移を比較した結果である。

【書類名】 図面

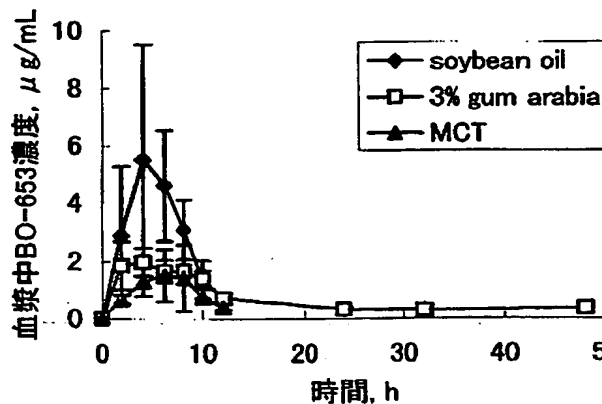
【図 1】

図 1 BO-653 の分解に及ぼす酸素の影響および
各種油脂中における安定性比較



【図 2】

図 2
各種投与溶媒使用時の血漿中 BO-653 濃度推移比較
(mean \pm SD, n=4)



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 安定性および吸収性に優れた B O - 6 5 3 製剤を提供すること。

【解決手段】

B O - 6 5 3 (4 , 6 - ジターシャリーブチル - 2 , 2 - ジー n - ペンチル - 5 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン) を油脂に溶解した配合液が充填されたシームソフトカプセル製剤。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003311]

1. 変更年月日 1990年 9月 5日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都北区浮間5丁目5番1号

氏 名 中外製薬株式会社